

論文の内容の要旨

Structural and functional analysis of innate immune receptors for double-stranded DNA and cyclic dinucleotide (二本鎖 DNA・環状ジヌクレオチドに対する自然免疫受容体の構造機能解析)

大村 洋記

自然免疫系では、パターン認識受容体が細菌やウイルス由来のリガンドを特異的に認識し、下流の経路へのシグナルを惹起する。DEAD box protein 41 (DDX41) は細胞質に局在するパターン認識受容体であり、下流因子のアタプタータンパク質 STING, キナーゼ TBK1, 転写因子 IRF3 へのシグナル伝達を介して、I 型インターフェロンの産生を促進する。DDX41 は DEAD ドメインを介して、二本鎖 DNA と環状ジヌクレオチドの 2 種類のリガンドを認識するという特徴がある。しかしながら、DDX41 の DEAD ドメインによるリガンド認識の構造的な基盤は不明であった。第一章で、著者は DDX41 DEAD ドメインのアポ状態の 2 種類の構造を、それぞれ 1.5 Å と 2.2 Å の分解能で決定した。2 種類の結晶構造の

比較から, DDX41 の ATP 結合部位には可塑性があり, ATP との結合時に結合ポケットが形成されることが示唆された. 構造を基にした *in vitro* の機能解析により, DDX41 は同一の結合部位を介して二本鎖 DNA と環状ジヌクレオチドの両者を認識すること, またこの結合部位は ATP 結合部位とは異なることが示唆された. 著者は ATP 結合部位の構造変化が ADP の解離に重要であり, これによって DDX41 はリガンドとの結合のターンオーバーを行っているというモデルを提唱した. 第二章で, 著者は自己炎症性疾患に関与するタンパク質の変異体の結晶構造を, 2.8 Å の分解能で決定した. 得られた構造から, 変異によって自己炎症性疾患が引き起こされる機構が示唆された.